

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-197423

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 31/195  
7/00

識別記号

ABE

F  
C

庁内整理番号

6971-4C  
9051-4C  
9051-4C※

⑭ 公開 平成3年(1991)8月28日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑮ 発明の名称 皮膚外用製剤

⑯ 特 願 平1-336906

⑰ 出 願 平1(1989)12月26日

⑱ 発 明 者 真 柄 綱 夫 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研  
究所内  
⑱ 発 明 者 宮 沢 清 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研  
究所内  
⑱ 発 明 者 内 川 恵 一 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研  
究所内  
⑱ 発 明 者 山 瀬 由 記 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研  
究所内  
⑲ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

皮膚外用製剤

2. 特許請求の範囲

(1) アミノオキシドとトラネキサム酸もしくはその塩を含有することを特徴とする皮膚外用製剤。

(2) アミノオキシドとトラネキサム酸もしくはその塩およびハイドロキノン配糖体を含有することを特徴とする皮膚外用製剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は皮膚外用製剤に関する。更に詳しくは、アミノオキシドとトラネキサム酸もしくはその塩専用の経皮吸収促進剤として作用させた、アミノオキシドとトラネキサム酸もしくはその塩を含有する皮膚外用製剤。あるいはアミノオキシドとトラネキサム酸もしくはその塩及びハイドロキノン配糖体専用の経皮吸収促進剤として作用させた、アミノオキシドとトラネキサム酸もしくはそ

の塩及びハイドロキノン配糖体を含有する皮膚外用製剤に関する。

[従来の技術]

従来から薬物の投与方法としては、経口投与や注射による皮下、筋肉内、静脈内への投与、直腸や口腔内の粘膜への投与等が行なわれており、中でも経口投与が広く用いられている。しかしながら経口投与の場合には、薬物は短時間に大量に吸収されるために血中濃度のコントロールがむずかしく、また吸収された薬物が初回循環時に肝臓での代謝によりその効力を失うことがあり、また刺激性の薬物の場合はその投与により胃腸障害等の副作用を惹起しやすい、等の多くの欠点があった。

近年このような副作用や欠点を改善するために経皮投与による外用製剤が開発されてきている。しかしそのような外用製剤においても、薬物の経皮吸収性が十分に得られない場合が多く、その目的を達成し得ているとは言いがたい。すなわち皮膚の表面は皮膚角質層と呼ばれ、本来、体外から

の異物の侵入を防御する障壁としての生理的機能を有するものであるため、単に従来外用製剤に常用されてきた基剤中に薬物を配合しただけでは、十分な経皮吸収性は得られない。

これを改良するために近年、各種の経皮吸収促進剤が提案され、外用製剤の基剤に配合することが一般に行なわれている。そのような経皮吸収促進剤としては例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メチルデシルスルホキシド等が公知である。

[発明が解決しようとする課題]

#### 従来技術の問題点

しかしながらこれら経皮吸収促進剤は、満足な吸収促進効果が得られないものであったり、皮膚を刺激して紅斑を生じるなど、その効果、安全性、使用感の点で十分なものとは言いがたい。

#### 発明の目的

本発明者等は上記問題点に鑑み、薬物の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用感の点でも満足できる皮膚外用製剤を開発すべく鋭意研究を

行なった結果、既に洗浄剤として広く利用され、安全性にも優れているアミノキシドをトラネキサム酸もしくはその塩あるいはハイドロキノン配糖体専用の経皮吸収促進剤として用いることにより、優れた経皮吸収促進効果が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

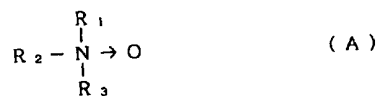
[課題を解決するための手段]

すなわち、請求項1記載の発明はアミノキシドとトラネキサム酸もしくはその塩を含有することを特徴とする皮膚外用製剤であり、請求項2記載の発明はアミノキシドとトラネキサム酸もしくはその塩およびハイドロキノン配糖体とを含有することを特徴とする皮膚外用製剤である。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明の皮膚外用製剤に用いられるアミノキシドには、次のものがあげられる。

(1) 一般式(A)で表わされるアミノキシド

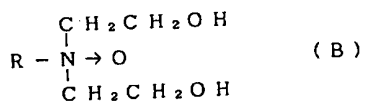


4

(式中  $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は炭素原子数1から24の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表わし、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  のうち少なくとも1個は炭素原子数8以上の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表わす。)

一般式(A)で表わされるアミノキシドの具体例としては、ジメチラウリルアミノキシド、ジメチルミリスチルアミノキシド、ジメチルセチルアミノキシド、ジメチルステアリルアミノキシド、ジメチルオレイルアミノキシド、ジメチルベヘニルアミノキシド、メチルジラウリルアミノキシドなどが挙げられる。

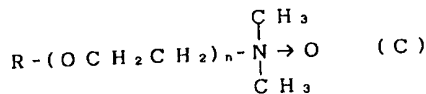
(2) 一般式(B)で表わされるジヒドロキシエチルアルキルアミノキシド



(式中  $R$  は炭素原子数8から24の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表わす)

(3) 一般式(C)で表わされるジメチルアルキ

ルポリオキシエチレンアミノキシド



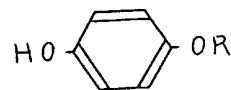
(式中  $R$  は炭素原子数8から24の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表わし、 $n$  は1から5の整数を表わす)

上記アミノキシドのうちの一つまたは二種以上が用いられる。

本発明に係わるアミノキシドの配合量は皮膚外用製剤中0.0001~10重量%、より好ましくは0.01~5重量%である。0.001重量%未満だと十分な経皮吸収促進効果が得られず、10重量%を越えて配合してもそれ以上の効果は望めない。

本発明の皮膚外用製剤に用いられるハイドロキノン配糖体としては以下のものが例示される。

すなわち、ハイドロキノンの配糖体は下記一般式であらわされる。



5

6

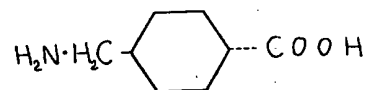
[式中、Rは五炭糖残基、六炭糖残基、アミノ糖残基、ウロン酸残基又はそれらのメチル化合物を示す。]

式中でRはL-アラビノース、D-アラビノース、D-キシロース、D-リボース、L-キシロース、L-リキソース、D-リブソース等の五炭糖の残基、D-グルコース、L-ガラクトース、D-マンノース、D-タガトース、D-フルクトース、L-ソルボース、D-タガロース、D-ブシコース等の六炭糖の残基、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、シアル酸、アミノウロン酸、ムラミン酸等のアミノ糖の残基、D-グルクロン酸、D-ガラクトン酸、D-マンヌロン酸、L-イズロン酸、L-グルロン酸等のウロン酸の残基又はそれらのメチル化合物を示すが、美白効果、入手の仕易さ、安定性、安全性の面からRがD-グルコースがβ-結合した、すなわちハイドロキノン-β-D-グルコース（一般名：アルブチン、以後アルブチンという）が最も好ましい。これらの薬物は、本発明の皮膚外用製剤中に混合して用いて皮膚に塗布することにより、速に皮膚に吸収

される。局所作用を目的とする薬物であれば、皮膚内に深く浸透して優れた効果を発揮する。

ハイドロキノン配糖体の配合量は、ハイドロキノン配糖体の種類、投与の方法、投与の目的等によって異なるものであり、一概にはいえないが、概ねアミノキシド1重量部に対して、薬物0.001-50重量部である。

また本発明の皮膚外用製剤に用いられるトラネキサム酸は以下の構造式で表される。



トラネキサム酸の塩は通常使用されている塩として、Hg、Ca、K等の金属塩類、リン酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩等があるがこれに限定されるものではない。

トラネキサム酸もしくはその塩の配合量は、これらの塩の種類、投与の方法、投与の目的等によ

って異なるものであり、一概にはいえないが、概ねアミノキシド1重量部に対して、薬物0.0001-50重量部である。

本発明の皮膚外用製剤は、その用途に応じてクリーム製剤、軟膏製剤、ゲル製剤、ローション製剤、乳剤、粘着テープ剤等種々の剤型をとることができる。

本発明の皮膚外用製剤は上記の必須構成成分の他に一般的に医薬品、医薬部外品、化粧品等の配合される成分を配合することができる。それらの成分としてはグリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール、流動パラフィン、スクワレン、高級脂肪酸、高級アルコール等の油分、クエン酸、乳酸などの有機酸類、苛性ソーダ、トリエタノールアミン等のアルカリ類、高級アルキル硫酸エステル塩、高級アルキルエーテル硫酸エステル塩、高級脂肪酸アミドスルホン酸塩、高級アルキルスルホコハク酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アシルグルタミン酸塩、高級アルキルリン酸塩等のアニオン性界面活性剤、高級アルキル

四級アンモニウム塩、脂肪酸アミン塩、アルキルビリジニウム塩等のカチオン性界面活性剤、カルボキシベタイン、スルホベタイン、イミダゾリン誘導体等の両性界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸アルカノールアミド、ポリグリセリン脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、粉末、顔料、染料、防腐防ばい剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、増粘剤、保湿剤、アルコール、水、香料等が挙げられる。

#### [発明の効果]

本発明の皮膚外用製剤は、アミノキシドに起因する薬物の経皮吸収促進効果によりトラネキサム酸もしくはその塩やハイドロキノン配糖体の薬効を著しく向上させる。しかも安全性、使用感にも優れた皮膚外用製剤である。

#### [実施例]

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

い。

実施例 1 クリーム		重量%
A. セタノール		4.0
ワセリン		5.0
流動パラフィン		8.0
スクワラン		5.0
イソプロピルミリステート		3.0
POE(25)セチルエーテル		2.0
ジメチルステアリル		3.0
アミンオキサイド		
グリセリルモノステアレート		2.0
防腐剤		適量
B. トラネキサム酸		5.0
グリセリン		5.0
プロピレングリコール		5.0
精製水	全体を100とする量	

製法

1 1

精製水

全体を100とする量

製法

Aの成分を70℃に加熱し溶解する。Bの成分を70℃に加熱溶解したのち、そのなかにAを加え乳化処理する。その後熱交換を施してクリームを得る。

比較例 1 クリーム		重量%
A. セタノール		4.0
ワセリン		5.0
流動パラフィン		8.0
スクワラン		5.0
イソプロピルミリステート		3.0
POE(25)セチルエーテル		2.0
ジメチルステアリル		3.0
アミンオキサイド		
グリセリルモノステアレート		2.0
防腐剤		適量
B. グリセリン		5.0
プロピレングリコール		5.0

1 3

Aの成分を70℃に加熱し溶解する。Bの成分を70℃に加熱溶解したのち、そのなかにAを加え乳化処理する。その後熱交換を施してクリームを得る。

実施例 2 クリーム		重量%
A. セタノール		4.0
ワセリン		5.0
流動パラフィン		8.0
スクワラン		5.0
イソプロピルミリステート		3.0
POE(25)セチルエーテル		2.0
ジメチルステアリル		3.0
アミンオキサイド		
グリセリルモノステアレート		2.0
防腐剤		適量
B. アルブチン		5.0
トラネキサム酸		5.0
グリセリン		5.0
プロピレングリコール		5.0

1 2

精製水

全体を100とする量

製法

Aの成分を70℃に加熱し溶解する。Bの成分を70℃に加熱溶解したのち、そのなかにAを加え乳化処理する。その後熱交換を施してクリームを得る。

抗色素沈着効果試験

実施例及び比較例で調整したクリームについて、8 M O P 処理光毒性色素沈着Weiser Haple モルモットを用いて、毛刈りした背部に50μlの試料を1日1回約4cm<sup>2</sup>の範囲に8週間塗布し、抗色素沈着効果及び副作用としてあらわれた色素増強効果を4点評価法(+を脱色効果、-は副作用)にて判定した。

1 4

表-1 脱色効果及び色素沈着効果の判定基準

	判定	評価点	視感判定
抗色素沈着効果	++	3	白くなった
	+	2	やや白くなった
	-+	1	わずかに白くなった
	-	0	変化なし
副作用・色素増強	-	0	変化なし
	-+	-1	やや黒くなった
	+	-2	黒くなった
	++	-3	明らかに黒くなった

判定基準を基に各基剤別に8週間の平均スコアを求めた。結果を表-2に示す。

表-2

基 剤	8週間後の平均スコア
実施例 1	0.8
実施例 2	1.2
比較例 1	0

表-2より明らかなように実施例1、2のクリームの方が抗色素沈着効果に優れていることがわかる。

実施例3	乳液	重量%
A.	セタノール	1.5
	ステアリン酸	1.0
	バルミチン酸	1.2
	ラノリン	3.0
	スクワラン	4.0
	オリーブ油	2.0
	オレイルオレート	2.0
	ジメチルポリシロキサン (6cs)	3.0

16

15

グリセリルモノオレート	2.0
POE(50) オレイルエーテル	1.0
防腐剤	適量
香料	適量
B. プロピレングリコール	5.0
グリセリン	2.0
PEG1500	2.0
苛性カリ	0.08
セチル硫酸ナトリウム	0.05
ジメチルオレイルアミンオキシド	5.0
カルボキシビニルポリマー	0.15
エタノール	3.0
精製水	全体を100とする量
C. ハイドロキノン-β-D-キシロース	20.0
トラネキサム酸塩酸塩	0.01

## 製法

Aの成分を70℃に加熱し溶解する。Bの成分を70℃に加熱溶解したのち、そのなかにAを加え乳化処理する。そのものにCを加え均一混合せしめ次いで熱交換を施して乳液を得た。この乳液は抗

色素沈着効果に優れ、しかも安全性、使用感にも優れていた。

実施例4	化粧水	重量%
	トラネキサム酸	10.0
	ハイドロキノン-β-D-(N-アセチルグルコサミン)	0.1
	ジメチルミリスチルアミンオキシド	0.01
	エタノール	9.0
	POE(20)オレイルエーテル	1.0
	防腐剤	適量
	香料	適量
	精製水	全体を100とする量

## 製法

上記成分を攪拌混合し化粧水を得た。この化粧水は抗色素沈着効果に優れ、しかも安全性、使用感にも優れていた。

実施例5	乳液	重量%
A.	セタノール	1.5

18

17

ステアリン酸	1.0
バルミチン酸	1.2
ラノリン	3.0
スクワラン	4.0
オリーブ油	2.0
オレイルオレート	2.0
ジメチルポリシロキサン (6cs)	3.0
グリセリルモノオレート	2.0
POE(50) オレイルエーテル	1.0
防腐剤	適量
香料	適量
B. プロピレングリコール	5.0
グリセリン	2.0
PEG1500	2.0
苛性カリ	0.08
セチル硫酸ナトリウム	0.05
ジメチルオレイルアミノオキシド	5.0
カルボキシビニルポリマー	0.15
エタノール	3.0
精製水	全体を100とする量

C. トラネキサム酸塩酸塩

0.01

製法

Aの成分を70℃に加熱し溶解する。Bの成分を70℃に加熱溶解したのち、そのなかにAを加え乳化処理する。そのものにCを加え均一混合せしめ次いで熱交換を施して乳液を得た。この乳液は抗色素沈着効果に優れ、しかも安全性、使用感にも優れていた。

特許出願人 株式会社 資生堂

19

20

第1頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 31/13  
31/195  
31/70  
47/16

識別記号

ACA  
AGA

E

庁内整理番号

6971-4C

7431-4C

7624-4C

⑦発明者 秋 保

暁

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研  
究所内